

## LINEE GUIDA ETA 2018 SULLA GESTIONE DELLA DISFUNZIONE TIROIDEA ASSOCIATA AD AMIODARONE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

L'amiodarone si è dimostrato più efficace di altri anti-aritmici nel mantenere il ritmo sinusale nei pazienti con fibrillazione atriale e nel prevenire le aritmie ventricolari ricorrenti; tuttavia, circa il 15-20% dei pazienti trattati con amiodarone sviluppa ipotiroidismo (*Amiodarone-Induced Hypothyroidism*, AIH) o tireotossicosi (*Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis*, AIT), ponendo all'endocrinologo clinico problemi che non sempre sono di agevole soluzione. In Europa AIH rappresenta circa 1/4 dei casi di disfunzione tiroidea amiodarone-indotta e AIT circa 3/4 dei casi.

AIH e AIT possono manifestarsi precocemente o tardivamente rispetto all'inizio della terapia con amiodarone e l'esordio della disfunzione tiroidea è difficilmente prevedibile, perché in oltre la metà dei casi non è preceduta da una fase subclinica. In assenza di solide evidenze scientifiche, ma sulla base dell'opinione di esperti qualificati, sia l'*American Thyroid Association* (ATA) che l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) suggeriscono l'esecuzione dei test di funzione tiroidea prima, 1 e 3 mesi dopo l'inizio del trattamento con amiodarone, e poi a intervalli di 3-6 mesi (1, 2). Peraltro l'amiodarone, con il conseguente carico di iodio, ha un potenziale effetto di slatentizzazione dell'autoimmunità tiroidea, per cui prima dell'inizio del trattamento può essere utile il dosaggio degli AbTPO e degli AbTg, per stratificare il rischio di disfunzione tiroidea amiodarone-indotta. Sebbene le succitate linee guida ATA e AACE contengano diverse raccomandazioni relative al trattamento dell'AIT, soltanto quelle recentemente pubblicate dall'*European Thyroid Association* (ETA) (3) sono specificatamente mirate alla gestione delle disfunzioni tiroidee indotte dall'amiodarone e, pertanto, la loro conoscenza è di grande rilievo per l'endocrinologo clinico. Le linee guida ETA, sviluppate attraverso l'utilizzo della metodologia GRADE, rispondono a una serie di quesiti specifici.

### Come l'amiodarone influenza i test di funzione tiroidea nei soggetti eutiroidei?

L'amiodarone ha un elevato contenuto di iodio (una compressa di amiodarone da 200 mg contiene 74 mg di iodio), di cui si rende biodisponibile una percentuale non trascurabile (10%, pari a 7.4 mg di iodio/200 mg di amiodarone, rispetto alla dose giornaliera raccomandata di iodio, pari a 250 µg/die, quindi oltre 25 volte). L'amiodarone e i suoi metaboliti, e soprattutto il sovraccarico di iodio conseguente all'assunzione di amiodarone, determinano, con molteplici meccanismi, rilevanti alterazioni del profilo bio-umorale tiroideo, sintetizzate nella tabella 1.

Tabella 1						
Principali meccanismi fisiopatologici e timing delle modifiche bio-umorali tiroidee indotte da amiodarone						
Timing	Principali effetti fisiopatologici	Modificazioni del quadro bio-umorale				
		TSH	FT4	FT3	FT4/FT3	rT3
<b>Breve termine</b> (< 3 mesi)	Effetto Wolff-Chaikoff Inibizione deiodasi 1 (D1) epatica	↑	↑	↓	↑	↑
<b>Lungo termine</b> (> 3 mesi)	Escape dall'effetto Wolff-Chaikoff Inibizione D1 epatica	= (o al limite ↓)	= (o al limite ↑)	= (o al limite ↓)	↑	↑

Nel lungo termine (> 3 mesi), il paziente che assume amiodarone è considerato eutiroideo o distiroideo in relazione ai profili biochimici indicati in Tabella 2.

Tabella 2			
Profili bio-umorali riscontrabili nei pazienti in trattamento con amiodarone			
	TSH	FT4	FT3
<b>Eutiroidismo</b>	= (o al limite ↓)	= (o al limite ↑)	= (o al limite ↓)
<b>Amiodarone-Induced Hypothyroidism (AIH)</b>			
Conclamato	↑	↓	di solito ↓
Subclinico	↑	= (o al limite ↓)	di solito ↓
<b>Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis (AIT)</b>	↓	↑	di solito ↑



**Davide Brancato** ([davide.brancato@libero.it](mailto:davide.brancato@libero.it))

UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori,  
Ospedale di Partinico, ASP Palermo

## In tutti i pazienti con AIH bisogna sospendere amiodarone e iniziare terapia con L-T4?

L'AIH colpisce il 5% (AIH conclamato) e il 25% (AIH subclinico) dei soggetti che assumono amiodarone, soprattutto in aree iodio-sufficienti, in pazienti di sesso femminile e con sottostante tiroidite cronica autoimmune.

Le principali raccomandazioni ETA sull'AIH sono:

1. **non è necessario sospendere l'amiodarone;**
2. la terapia con **L-T4 è raccomandata in tutti i casi con AIH conclamato**, con l'obiettivo di mantenere FT4 ed FT3 entro il *range* di normalità (VN) e il TSH nel terzile superiore del VN (o anche fino a < 10 mU/L), per evitare il rischio di sovra-trattamento (e di aritmie ventricolari o altre manifestazioni cliniche cardiovascolari). Tale rischio aumenta nel caso di sospensione dell'amiodarone, in quanto l'AIH regredisce spontaneamente nel 50% dei casi entro 3 mesi, rendendo necessaria la riduzione/sospensione della terapia con L-T4;
3. la terapia con L-T4 andrebbe **evitata nei soggetti anziani con AIH subclinico**, ma bisognerebbe effettuare un assiduo monitoraggio della funzione tiroidea (ogni 4-6 mesi) per individuare l'eventuale viraggio verso l'AIH conclamato.

## Come inquadrare l'AIT?

L'AIT può essere determinata da:

- eccessiva biosintesi di ormoni tiroidei da parte di tessuto tiroideo autonomamente funzionante, indotta dal sovraccarico di iodio (ipertiroidismo iodio-indotto), di solito in patologia tiroidea pre-esistente (AIT 1);
- effetto cito-tossico diretto sui tireociti (tiroidite distruttiva), di solito in tiroide precedentemente normale (AIT 2);
- entrambi i precedenti meccanismi o meccanismi non riconoscibili (forme miste/indefinite), in cui è spesso presente un gozzo (per il quale non è accertabile un ipertiroidismo iodio-indotto).

Tabella 3 Caratteristiche distintive dei tipi di AIT		
	Tipo 1 (AIT 1)	Tipo 2 (AIT 2)
<b>Meccanismo fisiopatologico</b>	Ipertiroidismo iodio-indotto	Tiroidite distruttiva
<b>Patologie tiroidee pre-esistenti</b>	Graves latente, gozzo nodulare	Di solito nessuna (talvolta piccolo gozzo)
<b>Captazione del radioiodio in aree iodio-carenti in aree iodio-replete</b>	Ridotta/Normale/Aumentata	Ridotta
	Assente	Assente
<b>Vascolarizzazione Color-doppler</b>	Aumentata	Non aumentata
<b>AbTPO</b>	Positivi	Negativi
<b>Esordio dopo amiodarone</b>	Precoce (circa 3 mesi)	Tardivo (circa 30 mesi)
<b>Remissione spontanea</b>	No	Possibile
<b>Evoluzione in ipotiroidismo</b>	No	Possibile
<b>Sospensione dell'amiodarone</b>	Opportuna, se possibile	Non necessaria
<b>Terapia medica di I linea</b>	Metimazolo (dose iniziale 40-60 mg/die) + Perclorato di Na (< 1 g/die x 4-6 settimane) oppure (casi selezionati) tiroidectomia d'urgenza	Prednisone (dose iniziale 30 mg/die) oppure (casi selezionati) tiroidectomia d'urgenza
<b>Terapia definitiva successiva</b>	Di solito necessaria <ul style="list-style-type: none"> <li>• radioiodio se risoluzione del sovraccarico di iodio e captazione tiroidea presente</li> <li>• tiroidectomia totale se non è possibile sospendere l'amiodarone e/o effetti avversi con la terapia medica</li> </ul>	Di solito non necessaria

### L'AIT è sempre un'emergenza?

L'AIT può essere una condizione pericolosa, perché può esacerbare una sottostante cardiopatia, con incremento del rischio di morbilità e mortalità. Pertanto, l'ETA raccomanda che:

- a causa dell'aumentata morbilità e mortalità, i pazienti con AIT debbono essere considerati, in qualsiasi momento, a rischio per un **trattamento di emergenza, soprattutto se anziani e/o con disfunzione ventricolare sinistra;**
- nei pazienti con rapido deterioramento della funzione cardiaca o con severa malattia cardiaca sottostante, e in quelli in cui la tireotossicosi non risponde alla terapia medica, è necessario ricorrere alla **tiroidectomia totale senza esitazione.** Tale decisione va presa da un **team multi-disciplinare** comprendente endocrinologo, cardiologo, anestesista e chirurgo (con elevata casistica tiroidea).

### L'amiodarone può essere continuato in alcuni casi di AIT?

La decisione se sospendere o proseguire la terapia con amiodarone dovrebbe essere presa tenendo conto dei fattori indicati nella tabella 4.

Tabella 4 Vantaggi e svantaggi conseguenti alla sospensione dell'amiodarone in pazienti con AIT	
Vantaggi	Perdita dell'effetto tireotossico (ipertiroidismo iodio-indotto, tiroidite distruttiva)
	Risoluzione del sovraccarico tiroideo di iodio, con ripristino della captazione tiroidea dello iodio e possibilità di trattamento definitivo con radioiodio
Svantaggi	Perdita dell'effetto anti-aritmico, più rilevante in pazienti cardiopatici ad alto rischio e responsivi alla terapia
	Perdita dell'effetto cardio-protettivo dell'amiodarone dalla tireotossicosi:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• effetto antagonista <math>\beta</math>-adrenergico</li> <li>• effetto inibitorio della deiodinazione della T4</li> <li>• effetto inibitorio del legame T3-recettore degli ormoni tiroidei</li> </ul>

Peraltro, nell'esaminare vantaggi e svantaggi della sospensione dell'amiodarone, bisogna considerare:

- la lunga emivita del farmaco e dei suoi metaboliti, per cui vantaggi e svantaggi si manifestano soprattutto nel lungo termine (anche 6-12 mesi);
- che, nei soggetti sottoposti a terapia medica dell'AIT 2, la prosecuzione del trattamento con amiodarone non impedisce il raggiungimento dell'eutiroidismo, rendendo non indispensabile la sospensione del farmaco, anche se la prosecuzione del trattamento aumenta il rischio di ricadute di tireotossicosi e ritarda il raggiungimento di un eutiroidismo stabile.

Pertanto, l'ETA suggerisce:

- di **proseguire il trattamento con amiodarone in pazienti con aritmie potenzialmente letali** e con malattie critiche con cattiva prognosi, **e in pazienti con AIT 2 e aritmie non potenzialmente letali;**
- che la decisione sulla prosecuzione della terapia con amiodarone dovrebbe essere individualizzata sulla base della **stratificazione del rischio cardio-vascolare** e presa congiuntamente da cardiologo ed endocrinologo.

### Indicazioni ETA per la gestione delle diverse tipologie di AIT

Nell'**AIT 1** si raccomanda:

- terapia di I linea con anti-tiroidei a dosaggi iniziali elevati (**40-60 mg/die di metimazolo** o dose equivalente di propiltiouracile), poiché la tiroide impregnata di iodio è resistente agli anti-tiroidei;
- un **ciclo iniziale di perclorato di sodio** (Irenat<sup>®</sup>, disponibile come soluzione; il perclorato di potassio non è più disponibile), a dosaggio < 1 g/die (per minimizzare gli effetti tossici renali e midollari) x 4-6 settimane, utile nel sensibilizzare la tiroide agli anti-tiroidei di sintesi e nell'accelerare il controllo dell'ipertiroidismo.

Inoltre, una volta raggiunto l'eutiroidismo, è consigliato un **trattamento definitivo** con tiroidectomia totale o radioiodio (quest'ultimo preceduto da 6-12 mesi di sospensione dell'amiodarone, per consentire un'adeguata captazione tiroidea del radio-farmaco).

**AIT 2:** raccomandata terapia di I linea con corticosteroidi per *os* (**prednisone, alla dose iniziale di 30 mg/die**).

**Forme miste/indefinite:** suggerita terapia di I linea con tionamidi; i corticosteroidi possono essere somministrati con le tionamidi sia dall'inizio che dopo 4-6 settimane (se si osserva scarsa risposta alle tionamidi).

A proposito di indicazione all'**associazione terapeutica tionamidi-corticosteroidi**, va ricordato che le linee guida ATA enfatizzano, rispetto a quelle dell'ETA, il ruolo delle condizioni cardio-vascolari del paziente: se queste ultime sono instabili e non vi è assoluta certezza della diagnosi differenziale fra AIT 1 e AIT 2, la terapia di associazione dovrebbe essere **iniziata immediatamente**, mentre l'ETA consiglia di prendere sempre in considerazione gli effetti collaterali di una terapia corticosteroidica che potrebbe essere inappropriata.

In pazienti in cui l'AIT 2 si presenta come un'emergenza, si suggerisce di effettuare una **tiroidectomia d'urgenza**, così come nell'AIT 1 e nelle forme miste/indefinite.

### **Qual è il ruolo della terapia chirurgica e radiometabolica nel trattamento dell'AIT?**

La terapia con **radioiodio** può essere considerata come trattamento definitivo nell'AIT 1 dopo risoluzione del sovraccarico di iodio e il ripristino della captazione tiroidea dello iodio. Non è raccomandata la stimolazione pre-trattamento con rhTSH.

La **tiroidectomia totale** può essere considerata in tutte le situazioni di emergenza o come terapia elettiva, soprattutto dopo ripristino dell'eutiroidismo, e soprattutto nell'AIT 1:

- in alternativa al radioiodio
- in pazienti che non possono sospendere l'amiodarone
- in pazienti che mostrano effetti avversi alla terapia medica.

### **Nei pazienti con pregressa AIT può essere ricominciato il trattamento con amiodarone?**

Se si ricomincia il trattamento con amiodarone si può sviluppare una recidiva di AIT in 1/3 dei casi o AIH in 1/4 dei casi. Non è noto se possa essere utile una terapia preventiva con tionamidi o una terapia ablativa (radiometabolica o tiroidectomia totale), prima di ricominciare il trattamento con amiodarone.

### **Conclusioni**

Le linee guida ETA ci forniscono utili indicazioni per la gestione clinica delle disfunzioni tiroidee amiodarone-indotte. Ci danno una chiara definizione biochimica dell'AIH e indicano che la sospensione dell'amiodarone non è necessaria. Per quanto riguarda la più articolata e complessa gestione dell'AIT, l'ETA conferma la già nota distinzione tra le varie forme (tipo 1, tipo 2, miste/indefinite) e il conseguente trattamento, sottolineando come sia necessaria una stretta collaborazione tra l'endocrinologo e gli altri specialisti (anzitutto il cardiologo), sia per stabilire se sospendere l'amiodarone che per pianificare un eventuale trattamento definitivo.

### **Bibliografia**

1. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* **2011**, *21*: 593-646.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* **2016**, *26*: 1343-421.
3. Bartalena L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J* **2018**, *7*: 55-66.